대한간학회지 제 7 권 제 1 호 2001 ; 12 - 14

평론(Editorial)(3)

간세포암종 발생에서 혈관신생인자의 역할

연세대학교 의과대학 병리학교실

박 영 년

Role of Angiogenic Factors during the Hepatocarcinogenesis

Young Nyun Park, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

최근 인체 간세포암종의 발생이 일련의 동물실험에서 밝혀졌듯이 다단계의 발생과정을 거치며, 만성 간질환에서 발생되는 이형성 결절(dysplastic nodule)은 간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)의 전암병변임이 알려졌다.[1] 특히 HCC는 혈관과증식 종양으로 산소와 영양분을 공급하여 줄 수 있는 신생혈관의 증식 및 혈관증식 관련인자가 HCC의 발생과정과 진행에 중요한 역할을 할 것으로 생각된다.

신생혈관의 증식은 HCC의 전암병변인 이형성 결절에서 시작하며, 담관을 동반하지 않는 새로 증식된 unpaired artery가 관찰된다. 이러한 신생혈관의 증식은 이형성 결절 저등도와 고등도, HCC로 진행됨에 따라 증가되며 HCC에서 가장 왕성하다. 또한 이형성 결절에서는 동양구조의 모세혈관화(sinusoidal capillarization)가 발생되며, 다단계 간세포암종의 발생 과정이 진행됨에 따라 증가된다.[2] 이러한 혈관의 변화로 인하여 간세포암종의 발생과정이 진행됨에 따라 점차 동맥혈 공급이 증가되며 HCC에서는 거의 대부분 신생혈관에 의한 동맥혈을 공급받게된다. 이형성 결절에는 문정맥을 포함하는 문맥(portal tract)이 존재함으로 동맥혈뿐 아니라 문맥혈도 공급되나, 간세포암종의 발생과정이 진행됨에 따라 문맥은 점차 감소하여 HCC에서는 문맥혈이 공급되지 않는다. 병리조직학적 소견상 unpaired artery는 smooth muscle actin에 양성이며, 신생혈관 및 모세혈관화가 된 동양구조의 내피세포는 정상 동양구조의 내피세포와 달리 CD34에 양성반응을 보인다. 이러한 표지자를 이용하여 혈관을 검색하면 이형성 결절과 HCC의 진단에 도움이 되며, 이형성 결절 저등도와 간경변의 거대 재생결절과의 감별에도 유용하다.[3,4] 또한 이러한 혈관의 변화는 영상진단학적 감별에 도움이 된다.

신생혈관의 증식에 관여하는 인자에는 epidermal growth factor, transforming growth factor α, transforming growth factor β, tumor necrosis factor α, angiogenin, platelet-derived endothelial cell growth factor, basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) 등이 있으며, 특히 VEGF와 bFGF가 HCC를 비롯한 많은 종양에서 연구 보고되었다. VEGF는 혈관내피세포의 증식과 이동 및 혈관투과성을 촉진시키며, bFGF는 강력한 혈관생성 및 유사분열 인자로서 배아의 발생, 재생 및 종양의 발달에 관여한다.

Key Words: Angiogenesis, bFGF, VEGF, Hepatocarcinogenesis

Table 1. Neoangiogenesis and VEGF Expression in Multistep Hepatocarcinogenesis

	Cirrhosis	DN, low grade	DN, low grade	HCC
Neoangiogenesis				
Unpaired artery	-	±	++	+++
Sinusoidal capillarization	±	+	++	+++
VEGF expression	±	+	++	+++

Abbreviations: DN, dysplastic nodule; HCC, hepatocellular carcinoma

HCC에서 VEGF와 bFGF의 mRNA 및 단백이 과발현되며, VEGF는 분화가 좋은 HCC에서 가장 강하게 발현되었으며, 종양의 크기가 증가될수록 VEGF의 발현이 감소되었다고 보고되었다.[5] 한편 bFGF와 그 수용체는 분화가 나쁜 HCC에서 그 표현이 증가되어 있으며, HCC의 증식능 및 침습성 성장과 연관성을 보였다.[6-8] 혈관신생인자인 VEGF와 bFGF는 간세포암종의 발생의 조기단계인 이형성 결절에서도 관찰된다. VEGF 단백은 간경변, 이형성 결절 저등도, 이형성 결절 고등도, HCC의 다단계 간세포암종의 발생과정이 진행함에 따라 증가되었으며, 이는 신생혈관의 증식, 동양구조의 모세혈관화 및 간세포 증식능의 증가와 연관관계를 보였다.[9] bFGF의 표현도 다단계 간세포암종의 발생과정의 진행에 따라 증가되었으며, 동양구조의 모세혈관화와 연관성을 보였다.[10] 따라서 VEGF와 bFGF는 HCC 뿐 아니라 이형성 결절 등의 조기 간세포암종의 발생과정에도 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 또한 혈관신생인자는 다른 유전자의 활성을 유도하는데, 최근 FGF에 의해 유도된 Fn14가 간의 재생 및 HCC에서 증가함이 보고되었다.[11] 다단계 간세포암종의 발생과정에서 이들 유전자의 역할에 대한 연구가 필요하다.

이러한 연구 보고들은 VEGF와 bFGF의 종양 표지자로서의 활용가능성을 제시한다. 혈청 VEGF는 HCC에서 만성간염 및 간경변 환자에서보다 의의있게 증가되었으며, 특히 HCC의 전이가 있는 경우 높았다.[12] 혈청 bFGF도 만성 간염, 간경변, HCC로 진행될수록 의의있게 증가하여 HCC에서 가장 높은 수치를 보였다.[13] 최근 유 등은 한국인 만성간염, 간경변, HCC 환자의 혈청 bFGF와 VEGF를 연구하여, 혈청 bFGF가 HCC와 만성 간질환을 구분하는데 유용한 종양표지자임을 보고하였다.[14] 반면 혈청 VEGF는 유의한 차이를 보이지 않았으며, VEGF와 bFGF 모두 종양의 형태, 크기 및 병기에 따른 차이를 보이지 않았다. 이는 이전의 보고와는 다른 연구 결과로 보다 많은 한국인 HCC 환자에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

HCC의 치료방법 중 동맥색전술은 혈류를 차단하여 HCC의 괴사를 일으킨다. 그러나 동맥색전술 후 잔존하는 HCC의 괴사 주변부는 신생혈관의 증식 및 HCC 세포증식능의 증가를 보인다.[15] 이러한 혈관의 변화는 동맥색전술 후 잔존하는 HCC의 생물학적 악성도에 영향을 줄 가능성이 있으므로,[16] 저산소증에 의한 VEGF 및 bFGF 등의 혈관신생인자의 활성화에 대한 연구가 필요하다.

색인단어: 혈관신생인자, bFGF, VEGF, 신생물/간/간세포암종

참 고 문 헌

1. 박영년. 전암병변의 병리. 대한간학회지 1997;3:296-306.
2. Park YN, Yang CP, Fernandez GJ, Cubukcu O, Thung SN, Theise ND. Neoangiogenesis and sinusoidal "capillarization" in dysplastic nodules of the liver. Am J Surg Pathol 1998; 22:656-662.
3. Roncalli M, Roz E, Coggi G, et al. The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implications for diagnosis and classification. Hepatology 1999;30:1174-1178.
4. Theise ND, Park YN, Thung SN. "Vascular profiles" of regenerative and dysplastic nodules. Hepatology 2000;31: 1380-1381.
5. Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, Ogasawara S, Haramaki M, Kojiro M. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998; 28:68-77.
6. Ogasawara S, Yano H, Iemura A, Hisaka T, Kojiro M.

Expression of basic fibroblast growth factor and its receptors and their relationship to proliferation of human hepatocellular carcinoma. Hepatology 1996;24:198-205.
7. Kin M, Sata M, Ueno T, et al. Basic fibroblast growth factor regulates proliferation and motility of human hepatoma cells by an autocrine mechanism. J Hepatol 1997;27:677-687.
8. Mise M, Arii S, Higashituji H, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor gene expression in liver tumors. Hepatology 1996;23:455-464.
9. Park YN, Kim YB, Yang KM, Park C. Increased expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the early stage of multistep hepatocarcinogenesis. Arch Pathol Lab Med 2000;124:1061-1065.
10. Motoo Y, Sawabu N, Yamaguchi Y, Terada T, Nakanuma Y. Sinusoidal capillarization of human hepatocellular carcinoma: possible promotion by fibroblast growth factor. Oncology 1993;50:270-274.
11. Feng SL, Guo Y, Factor VM, et al. The Fn14 immediate-early response gene is induced during liver regeneration and highly expressed in both human and murine hepatocellular carcinomas. Am J Pathol 2000;156:1253-1261.
12. Jin-No K, Tanimizu M, Hyodo I, et al. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 1998;33:376-382.
13. Jin-No K, Tanimizu M, Hyodo I, Kurimoto F, Yamashia T. Plasma level of basic fibroblast growth factor increases with progression of chronic liver disease. J Gastroenterol 1997;32:119-121.
14. 유성재, 정성문, 김종광 등. 만성간질환 및 간세포암종종 환자에서 basic fibroblast growth factor와 vascular endothelial growth factor의 혈청농도. 대한간학회지 2001;7:47-54
15. Kim YB, Park YN, Park C. Increased proliferation activities of vascular endothelial cells and tumour cells in residual hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial embolization. Histopathology 2001;38:160-166.
16. Liou TC, Shin SC, Kao CR, Chou SY, Lin SC, Wang HY. Pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma associated with transarterial chemoembolization. J Hepatol 1995;23:563-568.